

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-530070

(P2002-530070A)

(43) 公表日 平成14年9月17日 (2002.9.17)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 1 2 N 15/09		C 1 2 N 7/00	4 B 0 2 4
7/00		15/00	A 4 B 0 6 5

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2000-582541(P2000-582541)  
 (86) (22) 出願日 平成11年11月12日 (1999. 11. 12)  
 (85) 翻訳文提出日 平成13年5月10日 (2001. 5. 10)  
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 2 4 0 1 7  
 (87) 国際公開番号 W O 0 0 / 2 9 5 5 7  
 (87) 国際公開日 平成12年5月25日 (2000. 5. 25)  
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 1 0 8 , 1 6 8  
 (32) 優先日 平成10年11月13日 (1998. 11. 13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 セル ジェネシス インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404,  
 フォスター シティ, レイクサイド ドラ  
 イブ 342  
 (72) 発明者 ブゴフスキー, アナトリー  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404,  
 フォスター シティ, レイクサイド  
 ドライブ 342, セル ジェネシス,  
 インコーポレイテッド  
 (74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エンベロープ欠損組換えウイルスについての感度のよいスクリーニング系。

## (57) 【要約】

エンベロープ欠損組換えウイルスをトランスで補完する指標細胞株が、そのウイルスを増幅するために使用され得る。本発明は、例えば、ウイルスエンベロープ遺伝子を含む細胞に、エンベロープ欠損レトロウイルスを曝すことによって、レトロウイルスを増幅する方法であって、遺伝子によりコードされるウイルスエンベロープが、レトロウイルスを補完する、方法に関する。さらに本発明の方法は、ウイルスエンベロープが、細胞により産生されるウイルス粒子の表面に発現される方法にも関する。また本発明の方法は、ウイルスエンベロープが細胞によって発現される方法にも関する。

**【特許請求の範囲】**

**【請求項 1】** ウイルスエンベロープ遺伝子を含む細胞に、エンベロープ欠損レトロウイルスを曝すことによって、該レトロウイルスを増幅する方法であつて、該遺伝子によりコードされるウイルスエンベロープが、該レトロウイルスを補完する、方法。

**【請求項 2】** 前記ウイルスエンベロープが前記細胞により産生されるウイルス粒子の表面に発現される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】** 前記ウイルスエンベロープが前記細胞によって発現される、請求項 1 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## (発明の分野)

感度のよいスクリーニング系は、レンチウイルスベクターまたはレトロウイルスベクターの産生の間に生じるエンベロープ欠損組換えウイルスを同定する。

## 【0002】

## (発明の背景)

一般に、組換えウイルスは、複製欠損である。しかし、このような組換えウイルスはなお、いくつかの様式においてベクター産生に有害であり得る。第1に、組換えウイルスは、ベクタープロデューサー細胞中で増殖され得る。第2に、組換えウイルスは、ウイルス粒子のキャプシド化の間に競合することによって、ベクターの形質導入を妨害し得る。さらに、組換えウイルスは、ベクターのパッケージング機能の移入に起因して、ベクターレシピエントに有害であり得る。それは、形質導入された細胞および宿主における毒性または免疫反応を引き起こし得る。最終的に、複製受容レトロウイルスの生成を導き得るさらなる組換え事象の危険性もまた、増大し得る。

## 【0003】

このような組換えウイルスは、ベクターを産生するために使用される、2以上の構築物の組換えから、あるいは1つのこのような構築物およびベクタープロデューサー細胞または標的細胞中に発現される内因性レトロウイルス配列から生じ得る。組換え体は、一般的に、キャプシド化に必要とされるウイルスシス作用性配列を含み、そして標的細胞に移入する。組換え体はまた、一般に、レトロウイルスまたはレンチウイルスのgag/pol遺伝子配列を含む。

## 【0004】

欠損組換え体（例えば、エンベロープ欠損組換え体）が、臨床での使用のために産生されるベクターのバッチ（batch）を混入するか、あるいはベクタープロデューサー系の性能に影響する程度は、しばしば、未知である。欠損対複製受容組換え体発生の危険性は、エンベロープ遺伝子をコードする構築物とgag/pol遺伝子をコードする構築物との間の任意の重複の欠落に起因して、レト

ロウイルスベクターに対する新しい開裂ゲノム (split-genome) パッケージング細胞株とともに、およびベクター偽型判別 (pseudotyping) の使用とともに増大される。それは、より低い危険性の複製受容組換え体の発生を暗示するが、gag/pol 構築物と目的の外来遺伝子を保有する移入ベクターとの間の組換えはなお、従来のスクリーニングにおいて認知されていなかったエンベロープ欠損組換え体を生じ得、そして生成し得る。

#### 【0005】

臨床試験において使用される欠損組換え体混入ベクターのロットはまた、レシピエントにおける複製受容組換え体をモニターするために使用される特定のアッセイにおいて、偽陽性の結果の原因であり得る。

#### 【0006】

従って、欠損組換え体の感度のよい検出および初期での除去が、ベクタープロデューサー系の性能を確認するため、および維持するために、ならびにベクターのバッチの純度および安全性を証明するために重要である。しかし、欠損組換え体は同様に複製欠損であるので、指標細胞 (indicator cell) 株における複製を通じて増幅に基づくレトロウイルス組換え体をモニターするために使用される慣用的なアッセイは、欠損組換え体を検出し得ない。

#### 【0007】

(発明の要旨)

本発明は、パッケージング機能 (例えば、エンベロープ欠損組換え体を検出するエンベロープ遺伝子) の欠如を提供する指標細胞株におけるトランス補完性 (transcomplementation) に基づく複製欠損組換え体を検出する増幅方法を記載する。エンベロープを補完する重要な特徴は、指標細胞の重感染を妨害せず、それによって特定の状況下で均質な培養物における組換え体の偽性複製 (pseudoreplication) による増幅を可能にする場合にはほとんどない。

#### 【0008】

(発明の詳細な説明)

複製欠損レトロウイルス組換え体、特にレンチウイルスベースのベクターの検

出は、組換え体において欠損していると疑われる補完機能についてのトランスでの補完機能の提供次第である。例えば、エンベロープ欠損組換え体の検出が所望される場合、エンベロープタンパク質を提供するための手段が利用される。それは、ウイルス粒子を産生するために必要とされる1以上の成分（例えば、エンベロープタンパク質）を発現するトランス補完性細胞株を開発することによって達成され得る。

#### 【0009】

トランス補完性タンパク質（例えば、エンベロープタンパク質、tatタンパク質、revタンパク質またはそれらの組合せ）を発現する指標細胞株が、構築され得、そして本発明のスクリーニング因子として使用され得る。

#### 【0010】

好ましくは、この指標細胞株は、1以上のトランス補完性因子を発現する、安定な形質転換された細胞である。一般に、安定な形質転換された細胞は、所望の因子をコードする導入遺伝子が宿主ゲノム中に組み込まれる細胞である。それは、例えば、導入遺伝子を保有する、宿主ゲノム中に組み込まれることが公知であるベクター（例えば、レトロウイルスベクター、トランスポゾンベースのベクターまたはアデノ随伴ウイルスベクター）をトランスフェクトすることによって、またはそれを使用することによって、達成され得る。

#### 【0011】

さらに、外来遺伝子産物（例えば、エンベロープタンパク質）は、宿主細胞に毒性であり得るので、この導入遺伝子の発現を調節することが所望される。例えば、誘導性プロモーターが、この導入遺伝子の発現を制御するために使用され得る。このような誘導性プロモーターは、当該分野において公知である。

#### 【0012】

それ以外では、形質転換された細胞および目的のベクターの作製および維持は、当該分野において公知であるように、当業者に容易に入手可能な物質を使用している。任意の種々の宿主細胞が、使用され得る。さらに、ベクターおよび導入遺伝子が、公知であり、そして当業者は、目的のベクターを構築するために、公知の方法に依存し得る。

## 【0013】

基本的に、目的のトランス補完性遺伝子を保有する任意の公知のベクターおよび任意の適切な宿主細胞が、使用され得る。既知の誘導性調節系は、トランス補完性遺伝子の発現を調節するために使用され得る。また、欠損組換え体を生じるウイルスまたは遺伝子産物の発現を検出するための任意の既知の方法（例えば、gagタンパク質についてのイムノアッセイ）が、使用され得る。

## 【0014】

水疱性口内炎ウイルス（VSV）のエンベローププロテインGを発現する293G細胞株（Oryら、Proc. Natl. Acad. Sci. 93:11400~11406, 1996）は、エンベロープ欠損ウイルスを検出するために使用され得、ここで標的細胞中へのその進入は、上記プロテインGによって媒介され得る。このGタンパク質は、興味深い。なぜなら、そのエンベロープ糖タンパク質は、広範な範囲のウイルスを補完することが見出されているからである。293G中のVSV Gタンパク質の発現は、テトラサイクリンに調節される様式にて制御される。

## 【0015】

VSV G細胞株は、例えば、それにもかかわらず、HIVのgag/pol遺伝子を発現し得かつ移入し得る、最小量のエンベロープ欠損組換えウイルスを増幅するために使用され得る。そのテトラサイクリン調節系では、これらの細胞は、VSV Gの発現を抑制するテトラサイクリンの存在下で維持される。293G細胞を維持している培養培地からのテトラサイクリンの除去は、指標細胞の表面上でのVSV Gタンパク質の誘導を生じ、それによって効率的な偽型判別および/または放出されたウイルス粒子の進入を可能にする。次いで、この粒子は、投入ウイルス組換え体の増幅を導く指標細胞を重感染し得る。

## 【0016】

VSV Gエンベロープは、ウイルス粒子に非常に高い感染性を与え、それによってこのアッセイの感度および厳格性を増強することによって、特に有用である。

## 【0017】

エンベロープ糖タンパク質を保有するウイルスによってのみではなく、エンベロープ糖タンパク質を欠くかまたは発現しないウイルスによってもまたウイルスの増幅が、観察されている。従って、VSV Gタンパク質の場合には、標的細胞の表面でのGタンパク質の発現は、ウイルス膜における発現とは無関係の生産的感染を媒介するに十分である。

#### 【0018】

それらの見解において、本発明は、治療後のベクターレシピエントのスクリーニングが適応され得る方法に関する。この方法はまた、天然の細胞レセプターがなお同定されなければならない他のエンベロープ化ウイルスを増幅するために使用され得る。

#### 【0019】

本発明のアッセイは、例えば、効率的かつ安全なHIVベースのレンチウイルスベクターの産生における使用を見出す。組換え粒子の増殖は、例えば、HIV p24 gag 抗原を検出する免疫酵素アッセイによってか、またはHIV gag 遺伝子を検出するためのRNA-PCRアッセイによって検出され得る。次いで、欠損組換え体の存在は、本発明の指標細胞の使用によってモニターされ得る。

#### 【0020】

本発明の方法はまた、他のレトロウイルス（例えば、レンチウイルス（例えば、種々のSIV、FIV、HIV-2、ビスナーマエディウイルス、ヤギ関節炎-脳炎ウイルス、BIVおよびウマ伝染性貧血ウイルス）、ならびに他のレトロウイルス（例えば、スプマウイルス、マウス白血病ウイルスおよびマウス肉腫ウイルス）、他の哺乳動物C型ウイルス（例えば、FeLVおよびサル肉腫ウイルス）、HERV、B型ウイルス（例えば、マウス乳癌ウイルス）、D型ウイルス、HTLV、ウシ白血病ウイルスならびに鳥類白血病-肉腫ウイルス（例えば、ラウス肉腫ウイルスおよびニワトリ骨髓芽球症ウイルス）のgag/pol 遺伝子を発現し、かつ移入する部分的な組換えウイルスを同定するために使用され得る。組換え粒子の検出系は、選択されたウイルスの遺伝子に調整される。

#### 【0021】



本発明の別の実施形態では、この指標細胞株は、エンベロープ遺伝子に加えて、レンチウイルスに必須な調節遺伝子である *tat* および *rev* の1つまたは両方をトランスで補完する。このような系は、レンチウイルスの *gag/pol* 遺伝子を含むが、それらの遺伝子を効率的に発現しない部分的な組換え体を同定するために有用である。なぜなら、例えば、*gag/pol* 遺伝子の効率的な発現に必要とされる調節配列が、欠如しているかまたは欠損性だからである。適切なアッセイは、*gag* または *pol* の発現を検出するアッセイである。

#### 【0022】

エンベロープ欠損組換え体を検出する場合において、本発明によって提供される増幅は、同種または親の遺伝子産物と比較した場合、補完性エンベロープタンパク質によって媒介される有意なより効率的なウイルス進入から生じる。従って、本発明の方法の別の使用は、所望の表現型（例えば、薬物耐性または増殖の利点）のウイルス遺伝子改変体の素早い選択である。この選択は、感染性ウイルス構築物を実際に産生する必要なく実行され得る。なぜなら、補完性エンベロープタンパク質は、細胞（例えば、目的の指標細胞）によって産生され得るからである。

#### 【0023】

本発明は、ここで、以下の非限定的な実施例において例示される。

#### 【0024】

##### （実施例）

検出系の検証のために、エンベロープ欠損組換え体を、公知の技術を使用する分子クローニングによって構築した。VSV Gタンパク質発現構築物である pMD. G（これは、HIV配列を含まない）を使用した（Naldiniら、*Science* 272:263~267、1996a）。エンベロープ欠損組換え構築物およびVSV. G発現構築物を、293T細胞中に同時トランスフェクトすることによって、ウイルス粒子を作製した（Naldiniら、1996a、前出；*Proc. Natl. Acad. Sci.* 93:11382~11388、1996b）。この組換え構築物は、エンベロープ配列以外は全てを含むHIVベースのベクターであった。

## 【0025】

コントロールウイルスを、エンベロープ欠損組換えプラスミドR8.7 del EおよびVSV. G発現体プラスミドpMD G (Naldiniら、1996a、前出)を、293T細胞中に一過性にトランスフェクトする手段によって産生した。R8.7プラスミドを、プラスミドpCMVDR8.74 (Dullら、J. Virol. 72:8463~8471、1998)のBclI-XhoIフラグメント (これは、HIV gag、pol、tatおよびrev遺伝子を含むが付属遺伝子を含まない)を、R8 (Gallayら、Cell 83:569~576、1995)中にクローニングすることによって構築した。

## 【0026】

細胞を、感染の24時間前に10cmディッシュに播種し、そしてトランスフェクションの2時間前に洗浄した。培養培地 (IMDM、10%FCS)を14時間で交換し、そしてトランスフェクト体馴化培地を、トランスフェクトの36時間後に収集した。この馴化培地を、低速遠心分離 (1500g)によって清澄化し、そして0.45 $\mu$ mフィルターを通過させた。この培地におけるウイルス粒子の量を、HIV-1 p24 gag抗原についての免疫捕捉アッセイ (DuPont)によって測定した。

## 【0027】

限界希釈によるVSV. G指標細胞上のウイルス粒子の力価測定は、このアッセイの感度の評価を可能にし、そしてベクター調製物におけるエンベロープ欠損組換え体の量を決定するため手段を提供した。

## 【0028】

指標293G細胞 (Oryら、前出)およびコントロール293細胞を、感染の24時間前に、およそ30%コンフルエンスにて6ウェルプレートに播種した。感染の直前に、細胞 (call)を、新鮮な培地で洗浄した。コントロールウイルスを、テトラサイクリンを含まない培地に、連続的に10倍希釈し、そして各希釈物の1mlを、各ウェルに添加した。感染細胞からの培養された培地を、規則正しく交換し、そして組換え体の増幅を、上清におけるp24抗原を測定することによってモニターした。感染細胞を、コンフルエンスに達した後に1/5

に分割した。

#### 【0029】

図2に提供されるように、この系は、15日のインキュベーション期間において、20fgのp24等価物（使用された最小の希釈物）未満のレベルにてエンベロープ欠損構築物をキャプシド化するウイルス粒子の接種物を検出し得る。p24抗原濃度における緩やかな増大を、感染後に示される日数にて、培養上清において観察した。VSVエンベロープを欠く293細胞が同量のウイルス粒子に感染した場合に、組換え体の増幅は、みられなかった。

#### 【0030】

図3のデータは、293G細胞がエンベロープ糖タンパク質を欠くウイルスによって初期の感染後にウイルス増幅を支持する能力を実証する。ビリオンを、env遺伝子およびキャリアDNAまたはVSV GをコードするpMD、Gプラスミドのいずれかの欠失を含むHIV誘導体をコードするプラスミドの一過性の同時トランスフェクトによって産生した。ビリオンを、p24含量について正規化し、連続的に希釈し（20ng/ml、0.5ng/mlおよび0.125ng/ml）、そして誘導された293/G細胞またはコントロール293細胞のいずれかとともにインキュベートした。293G/細胞株におけるGの発現は、テトラサイクリンによって調節されるので、これらの細胞を、感染の24時間前にテトラサイクリンの非存在下で維持した。

#### 【0031】

2週間の期間の間、感染細胞の上清を、ウイルス増幅の尺度としてp24含量についてモニターした。図3におけるデータは、2週間の期間の終了時に観察された結果である。

#### 【0032】

p24は、エンベロープ欠損ビリオンとともにインキュベートされた293細胞の上清において全く検出されなかった。

#### 【0033】

期待されたように、VSV G偽型ウイルスに感染した293細胞は、ウイルスの投入量に比例した、低レベルのp24を生成した。そしてこの293細胞を

、インキュベーション期間を通して増幅しなかった。一方、293G細胞は、偽型ウイルスまたはエンベロープ欠損ウイルスを初期の感染に使用するか否かに関わらず、同一の反応速度で、漸増量のp24を生成した。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、エンベロープ欠損組換え体がパッケージングプラスミドおよびHIV配列を保有する移入ベクターから作製され得る方法を示す。上の図は、野生型HIV-1ゲノムを示す。この図において、LTRは、長末端反復であり；SDは、スプライスドナー部位であり；GAGは、群抗原コード配列であり；PROは、プロテアーゼコード配列であり；POLは、ポリメラーゼコード配列であり；VIFおよびNEFは、付属分子であり；CMVは、サイトメガロウイルスエンハンサー／プロモーターであり；ポリAは、ポリアデニル化部位であり；ΔENVの名称は、エンベロープコード配列の欠失を示し；SAは、スプライスアクセプター部位であり；promは、プロモーターであり；導入遺伝子は、目的の外来遺伝子であり；Ψは、キャプシド化シグナル配列であり；TATおよびREVは、調節遺伝子であり；そしてRREは、Rev応答性エレメントである。黒い囲いは、3つのリーディングフレームにおけるHIVのオープンリーディングフレームすなわち機能的遺伝子を示す。

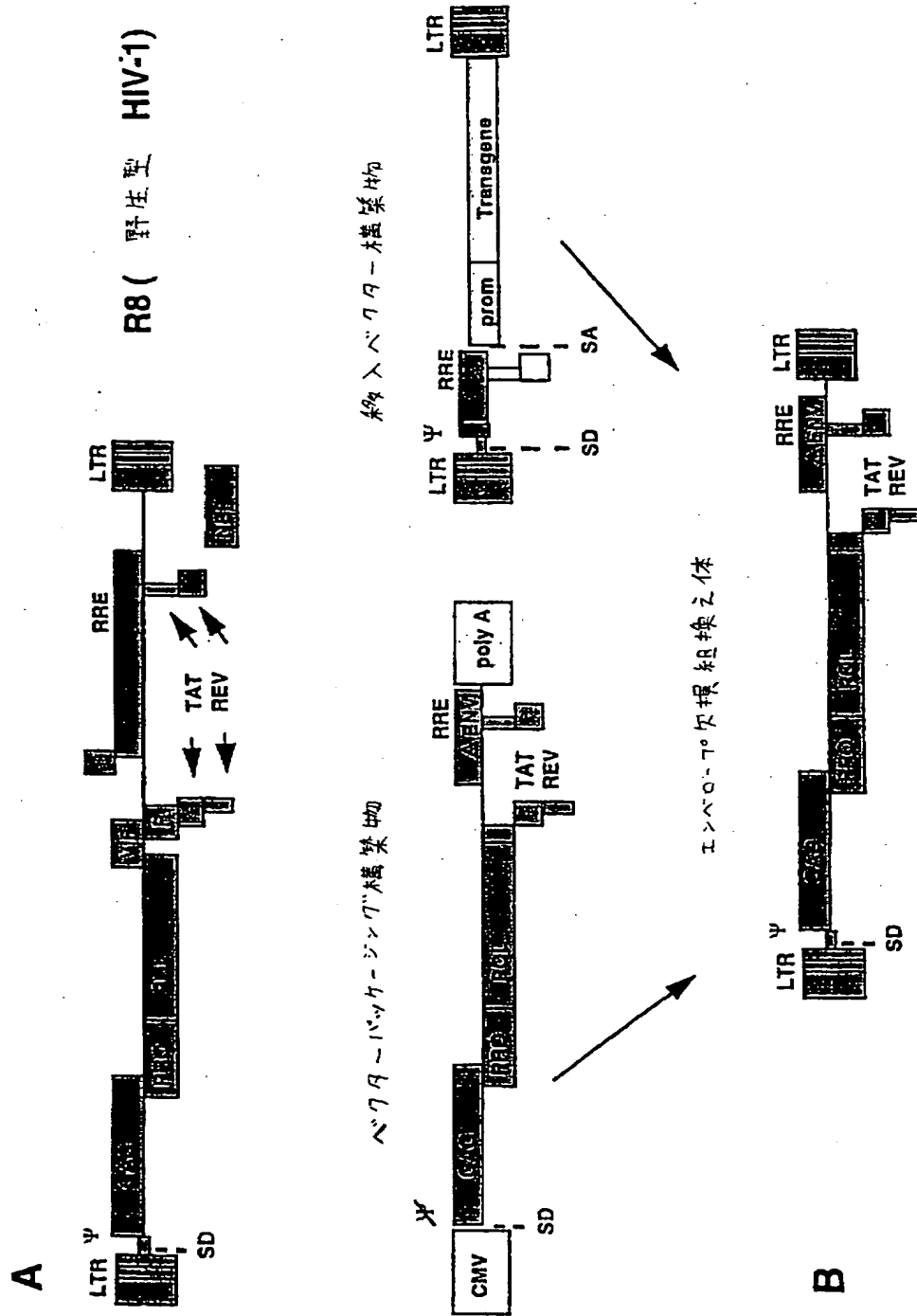
【図2】

図2は、目的の方法の感度の決定を目的にするアッセイの結果を示す。

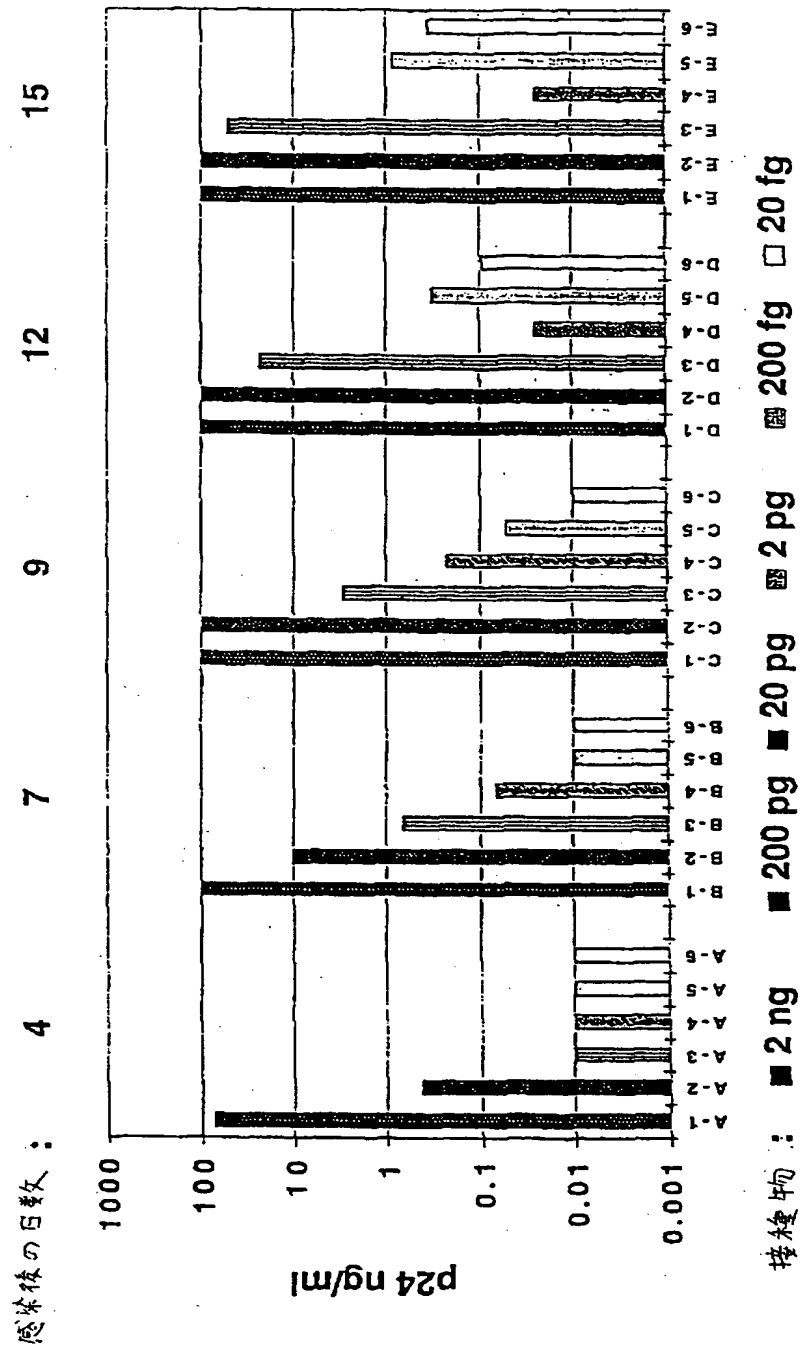
【図3】

図3は、VSVGエンベロープの非存在または存在におけるウイルス増幅の結果を示す。

【図1】

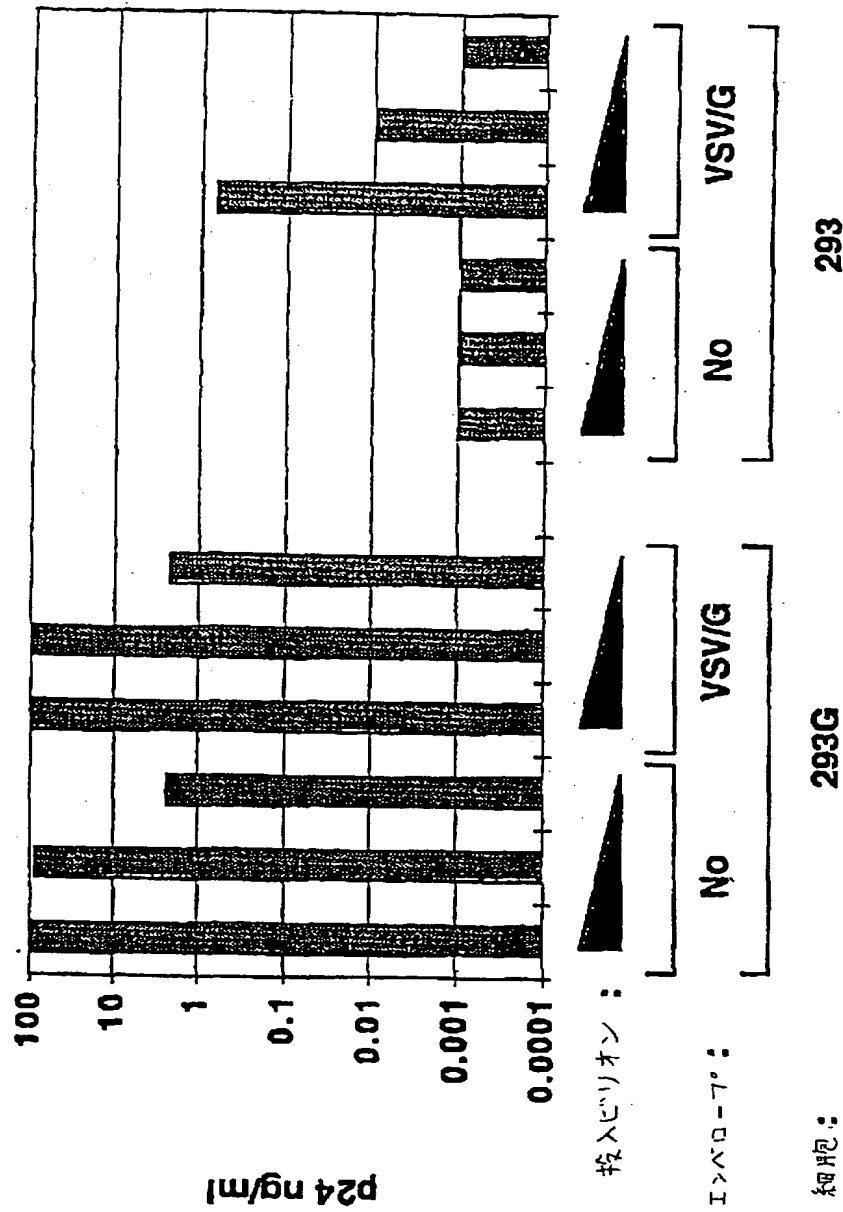


【図2】



Env遺伝子を含む部分的組換え体の増幅

【図3】




Env糖タンパク質を欠くペリオンの知率的な増幅

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US99/24017

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : C12N 7/00 US CL : 435/235.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 435/235.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Extra Sheet.				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	US 5,503,974 A (GRUBER ET AL) 02 April 1996 (02/04/96), see entire document, especially columns 4 and 6.	1-3		
Y	US 5,591,579 A (OLIVO ET AL) 07 January 1997 (07/01/97), see entire document.	1-3		
Y	US 5,614,404 A (MAZZARA ETAL) 25 March 1997 (25/03/97), see entire document.	1-3		
Y	US 5,583,022 A (HEIDMANN ET AL) 10 December 1996 (10/12/96), see entire document.	1-3		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td>           * Special categories of cited documents            "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            "E" earlier document published on or after the international filing date            "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons as specified            "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td>           "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone            "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art            "Z" document member of the same patent family         </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons as specified "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons as specified "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 08 FEBRUARY 2000		Date of mailing of the international search report 23 FEB 2000		
Name and mailing address of the ISA-US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer ROBERT A. ZEMAN  Telephone No. (703) 308-0196		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US99/24017

**B. FIELDS SEARCHED**

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

WEST, Medline, CAPIus, Biosis.

search terms: defective, retrovirus, amplification, detection, cell, indicator, envelope, env

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ナルディニ, ルイジ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404,

フォスター シティ, レイクサイド

ドライブ 342, セル ジェネシス,

インコーポレイテッド

Fターム(参考) 4B024 AA20 BA80 CA03 EA02 HA20

4B065 AA95Y AA97Y AB10 CA60